

**Adhesive paste for protecting the skin, process for preparing it, its therapeutic applications and pharmaceutical compositions containing it****Publication number:** FR2638638**Publication date:** 1990-05-11**Inventor:** HOLTERMANN HENRI**Applicant:** BIOTROL SA LAB (FR)**Classification:**

- international: **A61K9/70; A61L24/04; A61L28/00; A61K9/70;  
A61L24/00; A61L28/00; (IPC1-7): A61K7/40; A61K9/06;  
A61K31/725; A61L25/00**

- european: **A61K9/70D; A61L24/04M; A61L28/00B8**

**Application number:** FR19880014659 19881109**Priority number(s):** FR19880014659 19881109**Report a data error here****Abstract of FR2638638**

The invention relates to an adhesive paste for protecting the skin, to a process for preparing it, to its therapeutic applications, in particular its use in surgery, especially in ostomies, and pharmaceutical compositions containing it. In the protective adhesive paste according to the invention, comprising at least one agent which swells in water, at least one protective agent, at least one adhesive agent and at least one solvent, the agent which swells in water is chosen from the group comprising an insolubilised carboxymethylcellulose and a cross linked polyvinylpyrrolidone, the protective agent is pectin, the adhesive agent is chosen from the group comprising poly(vinyl ethyl ether)s and acrylic polymers and the solvent is chosen from the group comprising ethanol, isopropanol, water and ethyl acetate, and the paste optionally comprises, in addition, an agent for strengthening cohesion, chosen from the group of acrylic polymers.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

12

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 9 novembre 1988.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 19 du 11 mai 1990.

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : Société dite : LABORATOIRES BIO-TROL, Société anonyme. — FR.

72 Inventeur(s) : Henri Holtermann.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet Ores.

54 Pâte adhésive pour la protection de la peau, son procédé de préparation, ses applications thérapeutiques et compositions pharmaceutiques la contenant.

57 La présente invention est relative à une pâte adhésive pour la protection de la peau, à son procédé de préparation à ses applications thérapeutiques, notamment son utilisation en chirurgie, en particulier dans les stomies, et aux compositions pharmaceutiques la contenant.

La pâte adhésive protectrice conforme à l'invention, comprenant au moins un agent gonflant à l'eau, au moins un agent protecteur, au moins un agent adhésif et au moins un agent solvant est caractérisée en ce que l'agent gonflant à l'eau est choisi dans le groupe qui comprend une carboxyméthylcellulose insolubilisée, une polyvinylpyrrolidone réticulée, en ce que l'agent protecteur est de la pectine, en ce que l'agent adhésif est choisi dans le groupe qui comprend les polyvinyléthyléthers et les polymères acryliques et en ce que l'agent solvant est choisi dans le groupe qui comprend l'éthanol, l'isopropanol, l'eau et l'acétate d'éthyle et en ce qu'elle comprend éventuellement, en outre, un agent de renforcement de cohésion choisi dans le groupe des polymères acryliques.

FR 2 638 638 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention est relative à une pâte adhésive pour la protection de la peau, à son procédé de préparation, à ses applications thérapeutiques, notamment son utilisation en chirurgie, en particulier dans les stomies, et aux compositions pharmaceutiques la contenant.

Il est important, lorsque la peau subit des agressions (plaies suintantes et/ou matières s'écoulant des stomies par exemple), d'assurer une protection de celle-ci qui tienne compte de l'environnement : dans le cas de stomies urinaires, par exemple, il faut que la protection résiste à des pH très acides, sans subir de dégradation et dans le cas des plaies suintantes, elle doit avoir un pouvoir absorbant suffisant pour l'eau sans perdre ses qualités d'étanchéité et d'adhésivité à la peau, ni sa consistance souple.

En effet, les stomies ne sont pas toutes d'une forme régulière, elles présentent des zones où la peau n'est pas protégée par l'appareil de recueil.

De plus, ces appareillages de recueil présentent des diamètres d'ouverture standardisés, qui ne correspondent pas nécessairement à la taille réelle de la stomie à équiper.

Différentes pâtes de protection ont été proposées dans l'Art antérieur.

On connaît par GB-A 1 050 070 un anneau ou joint d'étanchéité adaptable à des drains chirurgicaux formé à partir d'un support non volatil oléagineux ayant en son sein un médicament en quantité suffisante pour produire un anneau gélatineux semi-solide ou formé d'un mélange de poudre de Karaya et de glycérol, dans des proportions appropriées pour obtenir un anneau gélatineux semi-solide.

Ledit anneau est relativement rigide, semi-solide, collant. La température du corps tend à assouplir ledit anneau. Cet anneau présente le défaut, au bout de quelques heures d'application de perdre ses qualités d'étanchéité et d'élasticité.

On connaît également par FR-A 2 441 391 une composition chirurgicale d'étanchéité. Cette composition comprend au moins un agent liant, un adhésif épaississant activé par l'eau, une charge de renforcement inerte et éventuellement un agent de séparation et un agent de réglage du pH. Cette composition est sous forme de bande solide. Son adhérence bien qu'améliorée, ne présente pas les caractéristiques recherchées et en particulier une adhérence qui se prolonge pendant environ une semaine.

On connaît également par FR-A 2 387 643 un dispositif de stomie comprenant un tampon de matière plastique adhésive comprenant un mélange d'un hydrocolloïde soluble dans l'eau ou gonflant dans l'eau et d'un liant élastique visqueux ; la stabilité et la durée d'adhérence ne répondent pas aux caractéristiques recherchées.

Le Brevet US-A 3 876 771 fournit une protection à la peau sous la forme d'un gel à utiliser en combinaison avec du matériel pour stomie.

Ce gel protecteur comprend une matière colloïdale protectrice formant un film en combinaison avec un solvant et un gélifiant ; l'adhésif est un ester monoisopropylique d'acide maléique/polyvinylméthyléther ou du polyvinylméthyléther ; le solvant est de l'isopropanol, l'agent absorbant est de la polyvinylpyrrolidone ; l'agent gélifiant est de l'hydroxypropylcellulose et de l'acide polyacrylique modifié.

La cohésion de ce gel, lorsque les sécrétions sont très importantes n'est pas suffisante.

La Demanderesse, dans le Brevet n° 82 15191 du 7 septembre 1982 a proposé une pâte de protection de la peau comprenant au moins un hydrocolloïde, de la carboxyméthylcellulose insolubilisée et une polyvinylpyrrolidone en tant qu'épaississant, de la polyvinylpyrrolidone réticulée, du sorbitol et/ou du polyéthylène glycol, de l'huile et un stéarate et de l'eau déminéralisée en tant que liant.

De manière générale, les pâtes protectrices proposées conformément à l'Art antérieur et comportant notamment un alcool, une cétone, un éther, un ester ou de l'eau, présentent l'inconvénient de sécher trop rapidement 5 à la suite de l'application et ainsi de mal s'adapter à la stomie, ou de sécher trop lentement et donc de se déliter trop facilement au contact des suintements.

De plus, les pâtes proposées dans l'Art antérieur présentent également les inconvénients suivants : 10 durée d'adhérence trop courte, mauvaise stabilité du produit.

En effet, une pâte protectrice doit être étanche, en particulier lors des colostomies, iléostomies, uréostomies ; elle doit également avoir un pouvoir adhésif 15 d'une durée suffisamment longue, tout en ne collant pas de trop à la peau dans le temps, elle doit avoir une consistance souple, qui ne varie pas avec le temps, être compatible avec le dispositif de stomie, être non irritante et non toxique pour la peau, et résister aux pH urinaires, 20 sans subir de dégradation.

Les pâtes protectrices proposées dans l'Art antérieur précité, ne présentent pas toutes ces propriétés qui, réunies, offrent au patient un confort nettement supérieur en situation postchirurgicale, par exemple.

La présente invention s'est en conséquence 25 donné pour but de pourvoir à une pâte adhésive pour la protection de la peau, présentant tous les avantages énoncés plus haut.

En particulier, ladite pâte peut s'appliquer et 30 s'enlever aisément, et, une fois mise en place, protège toute la zone de peau entourant les plaies ou la stomie contre les acides et enzymes digestifs, les selles alcalines, l'urine et autres matières agressives. De plus, cette pâte s'est avérée compatible avec tous les pansements et 35 tous les systèmes de fixation de poches de recueil ou de

drainage actuellement connus (poches adhésives, poches avec joint de karaya, poches avec joint ou support synthétique).

C'est encore un but de l'invention de pourvoir à un procédé de préparation de ladite pâte protectrice.

3 Les applications de ladite pâte sont nombreuses ; parmi les applications de protection de la peau, les applications dans le domaine chirurgical, notamment dans les stomies sont à mentionner.

C'est en outre un but de l'invention de pour-  
10 voir à des compositions pharmaceutiques la contenant.

La présente invention a pour objet une pâte adhésive protectrice comprenant au moins un agent solvant gonflant à l'eau, au moins un agent protecteur, au moins un agent adhésif et au moins un agent solvant, caractérisée en  
15 ce que l'agent gonflant à l'eau est choisi dans le groupe qui comprend une carboxyméthylcellulose insolubilisée, une polyvinylpyrrolidone réticulée, en ce que l'agent protecteur est de la pectine, en ce que l'agent adhésif est choisi dans le groupe qui comprend les polyvinyléthyléthers  
20 et les polymères acryliques, en ce que l'agent solvant est choisi dans le groupe qui comprend l'éthanol, l'isopropanol, l'eau et l'acétate d'éthyle et en ce qu'elle comprend éventuellement, en outre, un agent de renforcement de cohésion choisi dans le groupe des polymères acryliques.

25 Selon un mode de réalisation avantageux, l'agent adhésif est constitué par un polyvinyléthyléther et un polymère acrylique, en association.

Selon un autre mode de réalisation préféré de  
30 l'invention, l'agent de renforcement de cohésion est du n-butyl méthacrylate.

Selon un autre mode de réalisation préféré de l'invention, le rapport agent gonflant + agent protecteur/agent adhésif, est de 1 à 3, le rapport agent de cohésion/agent adhésif, est de 0 à 0,5 et le rapport agent sol-  
35 vant/agent adhésif est de 1 à 3.

5

Conformément à l'invention, le polyvinyléthyl-  
éther est mis en oeuvre en solution dans de l'éthanol, à  
une concentration entre 20 et 80 parties.

La pâte adhésive protectrice conforme à l'in-  
vention comprend avantageusement :

- une quantité de 40 à 75 parties de polyvinyl-  
pyrrolidone réticulée,
- une quantité de 67 à 100 parties de  
carboxyméthylcellulose insolubilisée,
- 10 - une quantité de 67 à 125 parties de pectine,
- une quantité de 40 à 125 parties d'un poly-  
mère acrylique en émulsion aqueuse à 55 %,
- une quantité de 0 à 40 parties de poly n-  
butylméthacrylate,
- 15 - une quantité de 0 à 80 parties d'acétate  
d'éthyle,
- une quantité de 85 à 175 parties  
d'isopropanol,
- lesdites quantités étant en poids pour 100 parties d'une  
20 solution alcoolique à 70 % de polyvinyléthyléther.

L'invention a également pour objet un procédé  
de préparation de ladite pâte, caractérisé en ce que l'on  
prépare une pâte épaisse en introduisant successivement et  
sous agitation, pendant un temps approprié, une solution  
25 éthylique de polyvinyléthyléther, le/les solvant(s), la  
pectine, le/les agent(s) gonflant(s) à l'eau et une émulsion  
aqueuse à 55 % d'un polymère acrylique à propriété ad-  
hésive, en ce qu'on prépare éventuellement, en outre, une  
solution d'agent de renforcement de cohésion et que l'on  
30 mélange cette solution avec ladite pâte épaisse.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré, l'on  
prépare une pâte épaisse en introduisant successivement une  
solution éthylique de polyvinyléthyléther, de l'isopropanol,  
de la pectine, de la polyvinylpyrrolidone réticulée,  
35 de la carboxyméthylcellulose insolubilisée, une émulsion  
aqueuse à 55 % d'un polymère acrylique, l'on prépare égale-

ment une solution de polymère de n-butyl méthacrylate puis l'on ajoute cette dernière solution à ladite pâte épaisse.

L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques de protection de la peau, caracté-  
 5 risées en ce qu'elles comprennent en tant que constituant actif une pâte conforme à l'invention.

L'invention a, de plus, pour objet des compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles  
 10 contiennent en combinaison une pâte conforme à l'invention et d'autres substances à activité thérapeutique.

L'invention a, en outre, pour objet des compositions pharmaceutiques à diffusion lente, caractérisées en ce qu'elles comprennent en tant que véhicule de diffusion lente la pâte conforme à l'invention.

15 L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mises en oeuvre du procédé conforme à l'invention, et de réalisation des compositions conformes à l'invention.

20 Il doit être bien entendu toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

25 Exemple 1 : Procédé de préparation d'une composition conforme à l'invention.

Compte tenu des solvants utilisés (Isopropanol, acétate d'éthyle), la fabrication doit être réalisée avec un appareillage A.D.F. (anti-déflagrant) et étanche, pour éviter les pertes par évaporation.

30 . Etape 1 : Préparation de la solution de polymère de n-butylméthacrylate :

Sous forte agitation, on introduit par fraction les cristaux de polymère de n-butylméthacrylate dans l'acétate d'éthyle, jusqu'à dissolution complète.



. Etape 2 : Préparation de la phase alcoolique :

Dans un mélangeur étanche et A.D.F. :

5 on introduit la solution éthylique à 70 % de polyvinyléthyléther ;

- sous agitation, on dilue cette phase avec l'isopropanol ;

- après homogénéisation complète et toujours sous agitation :

10 . on introduit la pectine et mélanger au minimum pendant 2 minutes ;

. on introduit la polyvinylpyrrolidone réticulée et on mélange au minimum pendant 2 minutes ;

15 . on introduit la carboxyméthylcellulose insolubilisée et on mélange au minimum pendant 2 minutes ;

20 . on continue l'homogénéisation pendant environ 3 minutes, et ensuite on verse la solution d'émulsion aqueuse à 55 % de polymère acrylique. On homogénéise pendant 2 minutes environ, on obtient une pâte très épaisse qu'il faut pétrir ;

25 . Etape 3 : à cette pâte, qui doit être sans grumeaux, on ajoute la solution d'acétate, réalisée au cours de la première étape, jusqu'à l'obtention d'une pâte onctueuse.

30 On obtient ainsi une pâte conforme à l'invention.

Exemples de formulations de pâte conforme à l'invention.

35 Dans ces exemples, les quantités sont exprimées, sauf indication contraire, en poids pour 100 parties de solution éthylique de polyvinyléthyléther.

---

COMPOSANTS		1	2	3	4	5
5	Polyvinyléthyléther en solution éthylique à 70 %	100	100	100	100	100
	Isopropanol	100	175	150	85	100
10	Polyvinylpyrrolidone réticulée	50	75	50	55	40
	Carboxyméthylcellulose insolubilisée	100	100	75	67	100
15	Pectine	100	100	125	67	100
	Polymère acrylique en émulsion aqueuse à 55 %	100	100	125	100	40
20	Poly n-butylméthacrylate	0	0	0	16,5	40
	Acétate d'éthyle	0	0	0	33	80

25 Les pâtes obtenues ont une consistance plus ou moins dure selon le cas, mais toutes sont appropriées aux usages auxquelles elles sont destinées.

30 Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

## REVENDECATIONS

1') Pâte adhésive pour la protection de la peau comprenant au moins un agent gonflant à l'eau, au moins un agent protecteur, au moins un agent adhésif et au moins un agent solvant, caractérisée en ce que l'agent gonflant à l'eau est choisi dans le groupe qui comprend une carboxyméthylcellulose insolubilisée, une polyvinylpyrrolidone réticulée, en ce que l'agent protecteur est de la pectine, en ce que l'agent adhésif est choisi dans le groupe qui comprend les polyvinyléthyléthers et les polymères acryliques et en ce que l'agent solvant est choisi dans le groupe qui comprend l'éthanol, l'isopropanol, l'eau et l'acétate d'éthyle et en ce qu'elle comprend éventuellement, en outre, un agent de renforcement de cohésion choisi dans le groupe des polymères acryliques.

2') Pâte selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'agent adhésif est constitué par un polyvinyléthyléther et un polymère acrylique, en association.

3') Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que l'agent de renforcement de cohésion est du poly-n-butylméthacrylate.

4') Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le rapport agent gonflant + agent protecteur/agent adhésif, est de 1 à 3, le rapport agent de cohésion/agent adhésif, est de 0 à 0,5 et le rapport agent solvant/agent adhésif est de 1 à 3.

5') Pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le polyvinyléthyléther est mis en oeuvre en solution dans de l'éthanol à une concentration comprise entre 20 et 80 %.

6') Pâte selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- une quantité de 40 à 75 parties de polyvinylpyrrolidone réticulée,
- une quantité de 67 à 100 parties de carboxyméthylcellulose insolubilisée,

10

- une quantité de 67 à 125 parties de pectine,
- une quantité de 40 à 125 parties d'un polymère acrylique en émulsion aqueuse à 55 %,
- une quantité de 0 à 40 parties de poly n-
- 5 butylméthacrylate,
- une quantité de 0 à 80 parties d'acétate d'éthyle,
- une quantité de 85 à 175 parties d'isopropanol,

10 lesdites quantités étant en poids pour 100 parties d'une solution alcoolique à 70 % de polyvinyléthyléther.

7') Procédé de préparation de la pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on prépare une pâte épaisse en introduisant  
15 successivement et sous agitation pendant un temps approprié, une solution éthylique de polyvinyléthyléther, le/les solvant(s), la pectine, le/les agent(s) gonflant(s) à l'eau et une émulsion aqueuse à 55 % d'un polymère acrylique à propriété adhésive, en ce que l'on prépare éventuellement,  
20 en outre, une solution d'agent de renforcement de cohésion puis en ce qu'on mélange cette solution avec la pâte épaisse.

8') Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on prépare une pâte épaisse  
25 en introduisant successivement une solution éthylique de polyvinyléthyléther, de l'isopropanol, de la pectine, de la polyvinylpyrrolidone réticulée, de la carboxyméthylcellulose insolubilisée, une émulsion aqueuse à 55 % d'un polymère acrylique à propriété adhésive, en ce  
30 que l'on prépare également une solution de polymère de n-butyl méthacrylate puis en ce que l'on ajoute cette solution à ladite pâte épaisse.

9') Compositions pharmaceutiques de protection de la peau, caractérisées en ce qu'elles comprennent en  
35 tant que constituant actif une pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

10') Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent en combinaison une pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et d'autres substances à activité thérapeutique.

5

11') Compositions pharmaceutiques à diffusion lente, caractérisées en ce qu'elles comprennent en tant que véhicule de diffusion lente la pâte selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.